

유방의 광학영상

김민정 · 김은경

연세대학교 의과대학 영상의학과,
방사선의학연구소

J Korean Soc Ultrasound Med

2011; 30: 7-12

Received January 24, 2011; Revised
February 9, 2011; Accepted February 14,
2011.

Address for reprints :

Eun-Kyung Kim, MD, PhD, Department of
Radiology, Yonsei University College of
Medicine, 250 Seongsanno, Seodaemun-
gu, Seoul 120-752, Korea.

Tel. 82-2-2228-7400, 2382

Fax. 82-2-393-3035

E-mail: ekkim@yuhs.ac

Optical Imaging of the Breast

Min Jung Kim, MD, Eun-Kyung Kim, MD

Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Yonsei University
College of Medicine

As the increased prevalence of breast cancer and the advances in breast evaluation awareness have resulted in an increased number of breast examinations and benign breast biopsies, several investigations have been performed to improve the diagnostic accuracy for breast lesions. Optical imaging of the breast that uses near-infrared light to assess the optical properties of breast tissue is a novel non-invasive imaging technique to characterize breast lesions in clinical practice. This review provides a summary of the current state of optical breast imaging and it describes the basic concepts of optical imaging, the potential clinical applications for breast cancer imaging and its potential incorporation with other imaging modalities.

Key words : Breast mass; Optical imaging

서 론

유방암은 최근 갑상선 암과 더불어 한국 여성에 가장 많은 빈도 수로 발견되는 암 중 하나이다. 이러한 유방암의 생존율을 높이기 위해서, 유방암의 조기 진단은 매우 중요하다 [1]. 유방암을 조기진단하는 데 있어 여러 가지 새로운 비침습성 영상 기법이 소개되고 응용되고 있다. 최근 유방암 진단과 치료 감시에 대해 NIR (Near-infrared, 이하 NIR) 분광학 (spectroscopy) 가 도움이 될 수 있다는 보고들이 있어 왔다 [2-7]. NIR 빛은 조직 구조에 의해 산란되며 유방조직내로 전파되면서 색소포 (chromophore)에 의해 흡수된다. 650 nm에서 900 nm의 스펙트럼 범주 내에선 주요한 색소포는 산화헤모글로빈 (oxygenated hemoglobin, 이하 HbO)과 탈산화헤모글로빈 (deoxygenated hemoglobin, 이하 HbR)이다. 하나의 광학주파수를 이용하는 경우엔, 광학 흡수도를 알 수 있고, 여러 광학 주파수를 이용한 경우엔 알려진 조직 색소포 흡수 스펙트럼 값을 이용하여 산화헤모글로빈과 HbR의 농도를 구할 수 있다. 이러한 경우 HbO과 HbR의 농도로 이차원 혹은 삼차원적 영상의 좌표도를 그릴 수 있으며 전체 헤모글로빈 농도와

조직의 저산소증 정도를 평가할 수 있다 [4, 8]. 종양 혈관신생은 유방암의 자율성장과 전파에 중요한 요소로 알려져 있으며, 이는 이미 존재하는 숙주혈관의 종양내 침투와 종양 미세혈관의 생성이 모두 관여하는 복잡한 과정이라 할 수 있다 [9, 10]. 이렇듯, 종양은 정상적인 조직에 비해 대사와 혈관 구조가 상이하기에 근거리적외선 영상으로부터 얻어진 헤모글로빈 영상은 조직의 특성을 이해하고 악성도를 평가하는데 유용할 수 있다 [11, 12]. 혈관신생으로 인한 혈역학적 변화로 양성 악성을 감별하는 것은 칼라도플러 초음파 영상에서 사용되었던 원리이나, 칼라도플러의 진단적인 가치는 매우 제한적이었다 [13].

비록 광학산의 비선형적 성질과 역문제 (inverse problem)의 위치적 불확실성 (illposedness)로 인하여 확산광단층촬영이 일반적인 X선 유방촬영술에 비해 매우 낮은 공간 해상도를 보여 임상적으로 널리 사용되지 못 하였으나 [8], NIR 측정을 통해 조직 대사를 영상화 할 수 있다는 것은 매우 흥미로운 방법이라 할 수 있다. 이러한 광학산 단층촬영의 낮은 공간 해상도를 극복하기 위해, 다양한 영상기법과 광학산 단층촬영을 조합하여 영상화 하려는 시험적 연구들이 있어 왔고 [7, 14-17], 그 중 하나의 기법인 초음파는 높은 접근성을 통해 광학산 영상의 위치를 결정하여, 병변을 평가 하는데 있어 임상적

으로 널리 사용될 수 있는 방법이다.

I. 기법의 이해

일반적으로 광학영상장치는 빛을 유방으로 전송시키고, 유방내의 조직에서 일부의 빛은 흡수되고, 일부는 산란된다. 주로, 600 nm에서 1000 nm에 이르는 파장을 갖는 NIR이 조직을 투과하는데 적절한 것으로 사용되어 왔다. 유방조직을 투과하고 남은 조직은 탐지기 detector에 의해 검출되면, 컴퓨터 알고리즘을 통해, 영상을 재구성하게 된다 [18–20].

현재까지 유방에 대한 광학영상은 몇가지 방법으로 개발되어져 있고, 크게 세가지로 나눌 수 있으며, 각각은 투조(transillumination), 단층촬영(tomography), 그리고 손으로 잡고 영상을 얻는 핸드헬드 장치(hand-held)이다. 투조 기법은 광근원과 탐촉자가 유방의 반대편에 각각 위치해, 유방촬영술과 비슷한 2차원적인 투사영상을 얻는 방법으로 주로는 유방을 압박하고 얻는다 [21–24]. 단층촬영은 광근원과 탐촉자가 유방의 전체표면을 둘러싸고 있으며, 이것은 3차원적인 광학유방영상을 얻을 수 있다 [25, 26]. 또 다른 방법은 핸드헬드 장치로 유방의 관심있는 부분에 기기를 손으로 접촉시키고 영상을 얻는 기법으로 초음파의 탐촉자로 얻는 영상과 영상기법이 비슷하다 [16, 27–29].

모든 광학영상체계의 빛을 조사하는 방식은 (illumination methods)는 3가지 방식 중 하나를 선택하게 되며, 시간 영역(time domain), 주파수 영역(frequency domain), 그리고 지

속파(continuous wave) 중 하나를 이용한다. 주로 시간 영역 방식은 짧은 (50–400 ps) 광펄스를 이용하므로써 산란과 흡수를 구분하고, 다른 방법에 비해 대조도와 해상도가 좋은 장점이 있으나, 시간 영역을 이용하는 기기는 매우 고가이며, 결과를 얻는데 시간이 오래 걸리는 단점이 있다 [23, 24, 30]. 주파수 영역 방식은 빛의 파동을 조절하여, 좀더 고주파 (50–500 MHz)를 지속적으로 투과시키는 방식이다. 참고신호와 비교하여, 광자의 위상변화와 진폭소멸을 측정하므로써, 조직의 광학적 성질을 얻고, 산란과 흡수를 구분하게 된다 [31]. 주파수 영역의 방식은 좀더 넓은 영역의 주파수를 사용한다면, 시간영역방식과 비슷한 정보를 얻을 수 있다. 지속파 체계는 저주파수 (0.1–100 kHz) 일정한 강도를 갖는 빛을 지속적으로 투과시키는 방식으로, 유방 표면의 두 개의 위치사이의 투과된 빛의 감쇠된 정도를 측정하는 방법으로 가장 간단한 방법이라 할 수 있겠다 [32]. 이러한 단순성으로 지속파를 이용한 기기는 저렴하며, 영상을 빨리 얻을 수 있다. 그러나, 이 방식으로는 흡수와 산란의 구분이 쉽지가 않아, 영상을 재구성하는 알고리즘이 복잡하게 된다.

광학영상을 얻는 방법으로 크게 조영제를 사용하지 않는 방식과 조영제를 사용하는 방식으로 나눌 수 있다. 조영제를 사용하지 않는 방식은 유방 내 HbO과 HbR의 농도를 얻게 되는 방법으로 조직 내 혈관신생과 대사 정도를 파악하여, 병변의 특성을 알아낸다. 주로 악성에 대한 검출율은 약 0.5에서 1.0 정도로 넓은 범위로 보인다 [16, 27, 33]. 조영제를 사용하여 얻는 유방광학영상은 조영제로 형광탐침(fluorescent probe)

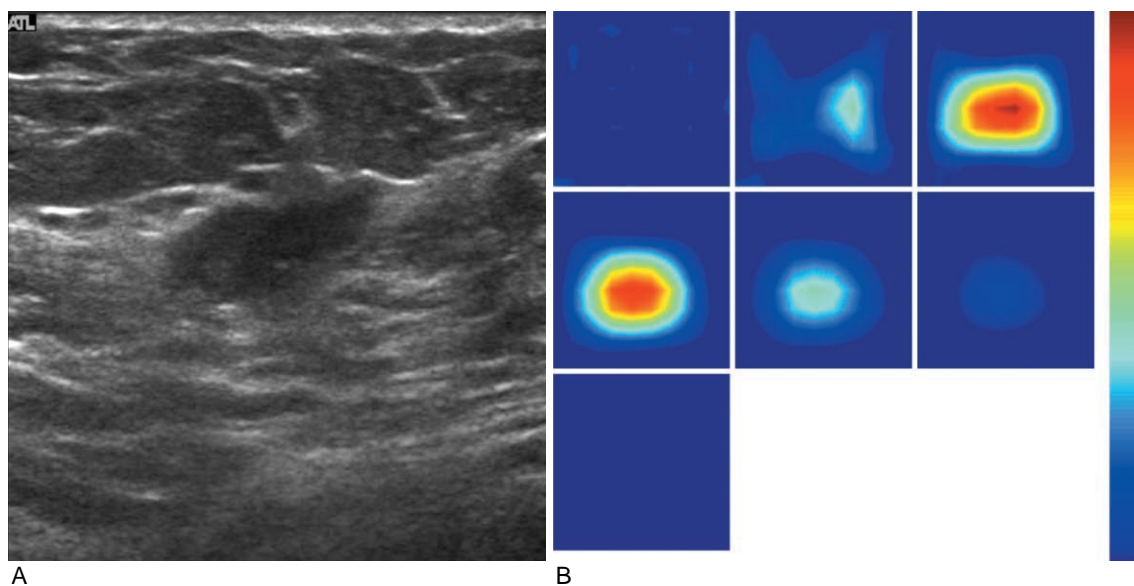


Fig. 1. A. US image of a suspicious lesion with indistinct margin, located at 9-o'clock position in the right breast in 45-year-old woman. The lesion was 13 mm by using US measurement. B. tHb map showed a much higher concentration at the center of the tumor (section 3, 4) than that at the periphery (section 2, 5), with high tHb of maximum of 197.7 m mol/L. In NIR image, the first section was 0.5 cm from the skin surface and the last section was 3.5 cm toward the chest wall. The spacing between the sections is 0.5 cm in depth. Biopsy revealed an invasive micropapillary carcinoma, and the pathologic stage was T1 (size, 1.5 cm).

을 사용하며, 레이저 빛으로 여기시킨다. 여기된 형광탐침에서 발사된 특정 파장만을 걸러내 편광신호를 얻게 된다.

II. 임상적 적용

악성 종양에 있어, 헤모글로빈의 농도는 혈관신생은 밀접한 관련을 가지고 있으며, 종양의 성장과 전이의 주요한 요소이다 [34]. 추가적으로 HbO과 HbR의 비율은 종양의 대사정도에 따라 달라진다 [35]. 광학 영상으로 유방 병변에서의 HbO/HbR의 비율을 측정함으로써 양성과 악성 종양 구분이 가능할 수 있다. 그러나, 이러한 조영제를 사용하지 않은 광학영상을 임상에 실제로 적용하기엔, 낮은 해상도와 영상적 검사의 접근이 용도가 제한이 있다. 투조, 단층촬영, 그리고 핸드 헬드 방식을 이용한 연구들은 서로 다른 악성 검출율을 보이며, 이 중 핸드 헬드 방식이 0.95에서 1.0으로 가장 높은 검출율을 보인다 [16, 28]. 악성 병변은 주변 조직에 비해 높은 광학 감쇠를 보이며, 이는 높은 헤모글로빈 농도에 따른 광흡수 증가에 의한 소견이다 (Fig. 1) [5, 16, 28, 30, 36, 37]. 양성 병변도 일부 높은 광학감쇠를 보이긴 하나, 악성 병변에는 미치지 않는다 (Fig. 2). Zhu 등은 양성과 악성 종괴의 전체 헤모글로빈이 리터당 55 μmol 과 122 μmol 로 보고 한 바 있으며 [28], You 등은 이보다 좀 더 높은 농도의 125 μmol 과 222 μmol 로 보고 한바 있다 [38]. Cerussi 등은 악성 병변에서 수분성분이 증가하고 지방성분이 감소함을 보고 하였다 [5]. 이에 반해 유낭종은 높은 수분성분으로 인해 광흡수나 산란이 적어, 광학감쇠도 낮은 양상을 보인다 [24, 30, 39]. 그러나, 이러한, 유방종괴의 감별은 종괴의 크기, 유방의 두께 및 병변의 유방 내 위치에 따

라 진단의 정확성은 영향을 받을 수 있다 [29, 33].

수술 전 항암화학요법의 반응 평가는 유방암에 있어서 광학영상의 유용성을 보여주는 한 분야라 할 수 있겠고, 화학요법 전과 요법을 시작한 초기에 유방광학영상의 차이로, 화학요법에 대한 반응 정도에 대한 예측할 수 있다는 보고들이 있으며, 대표적으로는 Cerussi 등이, 화학요법에 대한 반응하는 환자에서, 화학요법 시행 중, 초기의 유방광학영상에서 종양 내 HbR과 HbO, 그리고, 수분 성분이 화학요법 전의 소견과 비교시, 각각 27%, 33% 그리고 11% 감소한 데에 반해, 화학요법에 반응하지 않는 환자군에선 이들의 농도가 화학요법 전과 비교해 의미있는 차이가 없음을 보고 한바 있다 [40]. 또한 화학요법 전 종양/정상조직간의 HbO의 비율이 화학요법에 반응하는 군에서 높았음을 보고 한바 있다. 이러한 결과는 개개의 환자에서의 화학요법에 대한 반응을 감시하고 예측하는 데 있어, 확산 광학영상이 민감한 인자가 될 수 있음을 보인다 할 수 있다.

III. 타 영상과의 접목

앞서 거론하였듯이, 유방광학영상은 낮은 공간해상도로 인해 임상적 적용하는 데 많은 어려움이 있다. 광학영상에 있어 공간 해상도는 광경로 (light pathway)의 길이에 근거하며, 조직을 많이 관통할수록 낮은 해상도를 보인다. 자세한 해부학적 정보를 필요로 하는 경우엔 부가적인 영상 기법 혹은 여러 기법을 접목 시킨 영상적 접근이 해결책이라 할 수 있고, 따라서, 유방촬영술, 초음파, 자기공명영상 등을 이용할 수 있다.

Fang 등은 유방촬영술과 확산유방광학영상체계를 접목시킨 프로그램을 개발하였으며, 전체 헤모글로빈 농도는 유방 밀도

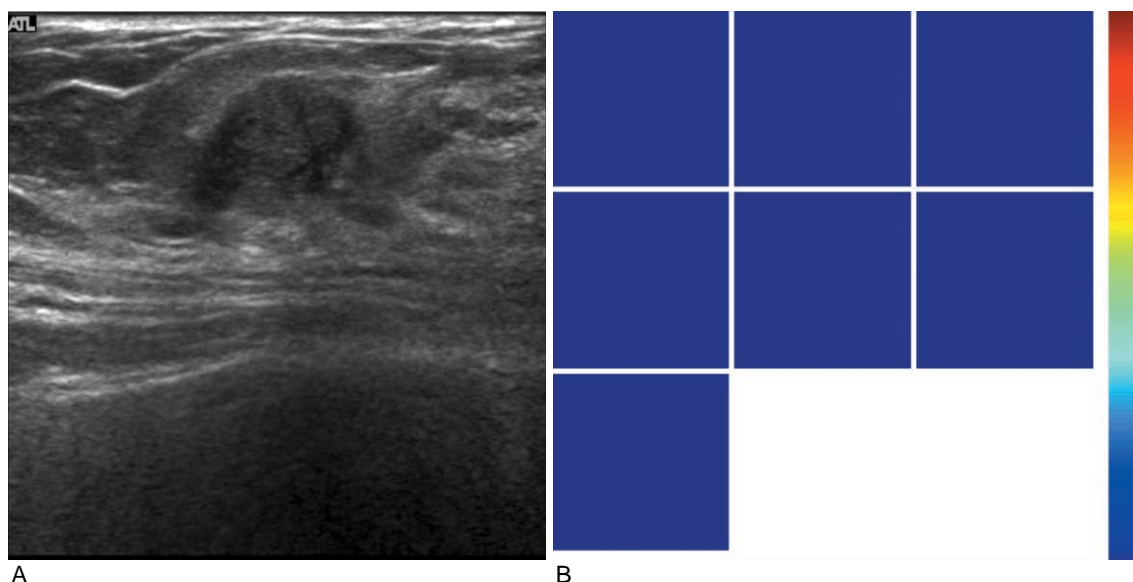


Fig. 2. A. US image of a suspicious lesion with microlobulated margin located at 10-o'clock position in the right breast in 28-year-old woman. The lesion was palpable and 10 mm by using US measurement.

B. thb map shows low and diffused distribution of maximum of 54.7 m mol/L. Core biopsy revealed a fibroadenoma.

에 비례하는 경향을 보이며, 유방촬영술을 위해 압박하므로써 상대적으로 낮은 헤모글로빈 값을 얻을 수 있음을 보고한바 있다 [14]. 또한 이들은 최근 유방토모신테시스 (tomosynthesis)와 확산유방광학영상을 결합하여 재구성함으로써, 토모신테시스의 각 영상에서 전체 헤모글로빈 농도에 대한 좌표도 영상을 구하여 보고한 바 있다. 유방의 악성 종괴에서 전체 헤모글로빈 값이 같은 유방의 섬유선조직과 비교시, 의미있게 증가되어 있는 소견을 보이고, 양성 고형병변과 유낭종의 경우 악성 병변과 비교시 전체 헤모글로빈 치수가 의미있게 낮은 소견을 보임을 보고한 바 있다 [41].

Hsiang 등은 조영 증강 자기공명영상과 확산광학영상의 헨드헬드 탐촉자를 결합시켜, 국소-진행된 유방암을 정량적으로 특성화하는 연구를 보고한 바 있으며, 조직 광학 지수 (tissue optical index) 를 얻어 유방암의 특성 중 괴사와 염증성, 미만성 유방암 등 유방암의 특성화 하는데 도움이 된다고 보고 한 바 있다 [16]. 여러 연구들이 해부학적 영상을 보이는 기법 중 가장 높은 해상도를 보이는 자기공명영상과 광학영상의 혼합검사체를 만들기 위한 노력들이 있어 오고 있으며 [30, 42, 43], 유방암에 대한 민감도가 높은 유방자기공명영상에 광학영상이 특이도를 높여주는 역할을 한다면, 유방암의 조기발전에 매우 기대되는 분야라 할 수 있다. 그러나, 방대한 자료를 가진 자기공명영상과 광학영상을 입체적으로 재구성해야 한다는 컴퓨터분석의 부하량이 많다는 단점이 있으며, 고가의 자기공명영상을 이용한다는 점과, 병변에 대한 조직검사가 쉽게 이루어 지기 어려운 점이 단점이라 할 수 있겠다.

Zhu 등은 초음파로 위치 결정하는 광학 단층 영상의 개발해 (Fig. 3), 악성 및 양성 유방종괴의 감별에 있어 칼라 도플러 초음파 영상과 비교하였으며, 초음파유도하 광학 단층 영상이 칼

라 도플러 초음파의 민감도와 특이도에 대해 각각 37%와 27% 증가된 소견을 보인 바 있다 [28]. 특히 광학영상의 헤모글로빈을 통한 혈관신생에 대한 평가가 유방촬영술과 초음파에 대한 부가적인 검사로 사용됨으로써, T1 병기의 조기 유방암을 진단해 내는데, 많은 도움이 되리라는 보고를 하였다 [29]. 초음파로 위치결정하는 광학단층 영상은 초음파 기기에, 광학영상을 결합시킨 것으로 초음파의 접근 용이성과 조직검사가 쉽다는 장점이 있으나, 광학영상과 연결된 초음파를 임상에서 일반적인 초음파기기에 대체하여 사용할 수 있을 지 여부에 대해 해결해야 할 문제가 남아 있으며, 많은 연구가 가능한 분야라 할 수 있다.

결 론

기존의 해부학적 모양에 바탕한 영상검사와 광학영상체계를 접목함으로써 영상을 재구성하고, 실제적으로 이를 임상에 적용하기엔, 풀어야 할 과제가 있으나 앞으로 조영제를 사용여부를 불문하고 광학영상은 많은 발전이 기대되는 분야이며, 특히, 유방암 형성과 관련한 특이 표지자를 이용한 광학 영상의 개발은 유방 광학영상의 임상적 성과를 보일 수 있는 큰 요소라 할 수 있겠다.

요 약

최근 유방암의 발생률의 증가와 유방검사에 대한 인식의 고조로, 많은 유방검사 및 이에 따른양성 유방조직검사가 증가 되고 있으며, 이에 따른 유방 병변에 대한 진단의 정

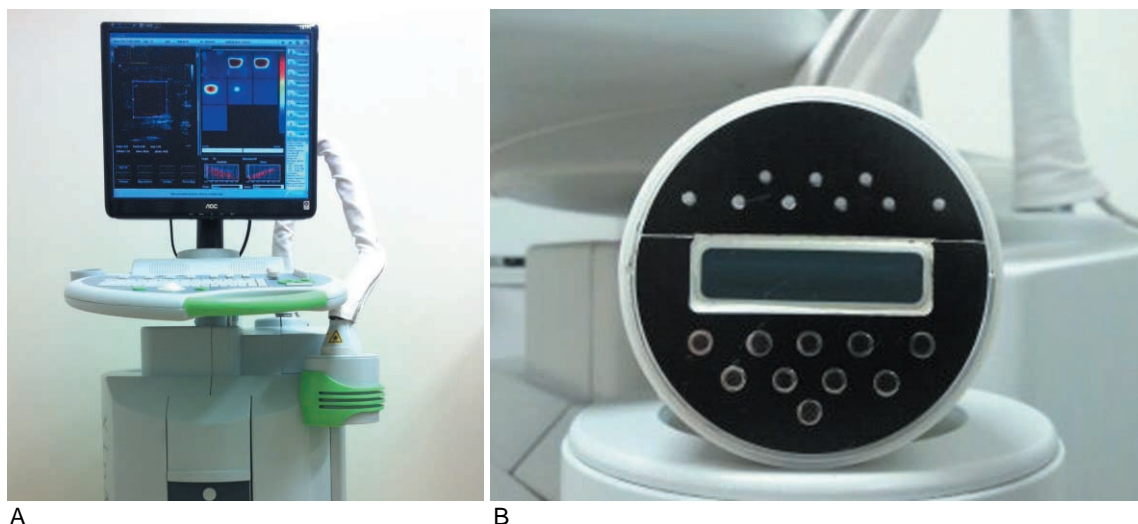


Fig. 3. A. US-guided diffuse optical tomography equipment (XinaoMDT Technology Co., Ltd, China)
B. Hybrid probe consists of 3 parts as follows; a linear ultrasound transducer (gray rectangle) in the middle, an array of nine optical fibres delivering the two light sources (nine white dots) on one side, and an array of ten optical guides coupled to detectors (ten white-edged black dots) on the other side.

확도를 높이기 위한 연구들이 있어 왔다. 광학유방영상은, 근거리 적외선을 이용하여 유방 내 광학적 특성을 이해하는 기법으로, 유방 병변의 특성을 파악하여 임상에 적용할 수 있는 새로운 비침습적 영상 기법이다. 본 종설은 현재까지의 광학유방영상에 대한 연구를 재고 하였으며, 광학영상의 기본적인 기법의 이해, 임상적으로 광학영상을 유방 분야에서 이용할 수 있는 바, 그리고 타 영상들과 접목 할 수 있는 바에 대해 고찰하였다.

References

1. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-1410
2. Arridge SR, Hebden JC. Optical imaging in medicine: II. Modelling and reconstruction. *Phys Med Biol* 1997;42:841-853
3. Hebden JC, Arridge SR, Delpy DT. Optical imaging in medicine: I. Experimental techniques. *Phys Med Biol* 1997;42:825-840
4. Pogue BW, Poplack SP, McBride TO, et al. Quantitative hemoglobin tomography with diffuse near-infrared spectroscopy: pilot results in the breast. *Radiology* 2001;218: 261-266
5. Cerussi A, Shah N, Hsiang D, Durkin A, Butler J, Tromberg BJ. In vivo absorption, scattering, and physiologic properties of 58 malignant breast tumors determined by broadband diffuse optical spectroscopy. *J Biomed Opt* 2006;11:044005
6. Shah N, Gibbs J, Wolverson D, Cerussi A, Hylton N, Tromberg BJ. Combined diffuse optical spectroscopy and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for monitoring breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a case study. *J Biomed Opt* 2005;10:051503
7. Zhu Q, Chen N, Kurtzman SH. Imaging tumor angiogenesis by use of combined near-infrared diffusive light and ultrasound. *Opt Lett* 2003;28:337-339
8. Arridge SR. Optical tomography in medical imaging. *Inverse Probl* 1999;15:R41-R93
9. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989;339:58-61
10. Schor AM, Schor SL. Tumour angiogenesis. *J Pathol* 1983; 141:385-413
11. Teicher BA. Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. Blood flow and hypoxia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:475-506
12. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 1989;49:6449-6465
13. Alamo L, Fischer U. Contrast-enhanced color Doppler ultrasound characteristics in hypervascular breast tumors: comparison with MRI. *Eur Radiol* 2001;11:970-977
14. Fang Q, Carp SA, Selb J, et al. Combined optical imaging and mammography of the healthy breast: optical contrast derived from breast structure and compression. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:30-42
15. Brittenden J, Watmough D, Heys SD, Eremin O. Preliminary clinical evaluation of a combined optical Doppler ultrasound instrument for the detection of breast cancer. *Br J Radiol* 1995;68:1344-1348
16. Hsiang D, Shah N, Yu H, et al. Coregistration of dynamic contrast enhanced MRI and broadband diffuse optical spectroscopy for characterizing breast cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:549-558
17. Zhu Q, Huang M, Chen N, et al. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases. *Neoplasia* 2003; 5:379-388
18. Schweiger M, Nissila I, Boas DA, Arridge SR. Image reconstruction in optical tomography in the presence of coupling errors. *Appl Opt* 2007;46:2743-2756
19. Schweiger M, Arridge SR, Nissila I. Gauss-Newton method for image reconstruction in diffuse optical tomography. *Phys Med Biol* 2005;50:2365-2386
20. Arridge SR, Schweiger M. Image reconstruction in optical tomography. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352: 717-726
21. Arridge SR, Hiraoka M, Schweiger M. Statistical basis for the determination of optical pathlength in tissue. *Phys Med Biol* 1995;40:1539-1558
22. Franceschini MA, Moesta KT, Fantini S, et al. Frequency-domain techniques enhance optical mammography: initial clinical results. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6468-6473
23. Rinneberg H, Grosenick D, Moesta KT, et al. Scanning time-domain optical mammography: detection and characterization of breast tumors in vivo. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:483-496
24. Taroni P, Torricelli A, Spinelli L, et al. Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions. *Phys Med Biol* 2005;50:2469-2488
25. Floery D, Helbich TH, Riedl CC, et al. Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience. *Invest Radiol* 2005;40:328-335
26. Yates T, Hebden JC, Gibson A, Everdell N, Arridge SR, Douek M. Optical tomography of the breast using a multi-channel time-resolved imager. *Phys Med Biol* 2005;50: 2503-2517
27. Chance B, Nioka S, Zhang J, et al. Breast cancer detection based on incremental biochemical and physiological properties of breast cancers: a six-year, two-site study. *Acad Radiol* 2005;12:925-933
28. Zhu Q, Cronin EB, Currier AA, et al. Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided

- optical imaging reconstruction. *Radiology* 2005;237:57-66
29. Zhu Q, Hegde PU, Ricci A, Jr., et al. Early-stage invasive breast cancers: potential role of optical tomography with US localization in assisting diagnosis. *Radiology* 2010;256:367-378
30. Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall MD, Chance B. MRI-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions. *Neoplasia* 2002;4:347-354
31. Nissila I, Hebden JC, Jennions D, et al. Comparison between a time-domain and a frequency-domain system for optical tomography. *J Biomed Opt* 2006;11:064015
32. Siegel A, Marota JJ, Boas D. Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. *Opt Express* 1999;4:287-298
33. Zhu Q, Kurtzma SH, Hegde P, et al. Utilizing optical tomography with ultrasound localization to image heterogeneous hemoglobin distribution in large breast cancers. *Neoplasia* 2005;7:263-270
34. Rice A, Quinn CM. Angiogenesis, thrombospondin, and ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 2002;55:569-574
35. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 2004;9 Suppl 5:4-9
36. Intes X. Time-domain optical mammography SoftScan: initial results. *Acad Radiol* 2005;12:934-947
37. Durduran T, Choe R, Yu G, et al. Diffuse optical measurement of blood flow in breast tumors. *Opt Lett* 2005;30:2915-2917
38. You SS, Jiang YX, Zhu QL, et al. US-guided diffused optical tomography: a promising functional imaging technique in breast lesions. *Eur Radiol* 2010;20:309-317
39. Gu X, Zhang Q, Bartlett M, Schutz L, Fajardo LL, Jiang H. Differentiation of cysts from solid tumors in the breast with diffuse optical tomography. *Acad Radiol* 2004;11:53-60
40. Cerussi A, Hsiang D, Shah N, et al. Predicting response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy using diffuse optical spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4014-4019
41. Fang Q, Selb J, Carp SA, et al. Combined Optical and X-ray Tomosynthesis Breast Imaging. *Radiology* 2011;258:89-97
42. Carpenter CM, Pogue BW, Jiang S, et al. Image-guided optical spectroscopy provides molecular-specific information in vivo: MRI-guided spectroscopy of breast cancer hemoglobin, water, and scatterer size. *Opt Lett* 2007;32:933-935
43. Carpenter CM, Srinivasan S, Pogue BW, Paulsen KD. Methodology development for three-dimensional MR-guided near infrared spectroscopy of breast tumors. *Opt Express* 2008;16:17903-17914